

Zeitschrift für Klinische Chemie und Klinische Biochemie

7. Jahrgang

September 1969

Heft 5 (S. 393—564)

Z. klin. Chem. u. klin. Biochem.
7. Jg., S. 393—403, September 1969

Ringversuch zur Qualitätskontrolle 1968

Von D. STAMM und H. BÜTTNER

(Eingegangen am 5. Juli 1969)

Im Rahmen des wissenschaftlichen Programmes der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie wurde ein Ringversuch in der Anordnung eines Minimalprogrammes für die Qualitätskontrolle durchgeführt. Er erstreckte sich über 2 Monate. Es beteiligten sich 24 Laboratorien. Alle Laboratorien benutzten die gleichen flüssigen Kontrollproben mit den Bestandteilen Gesamt-Eiweiß, Glucose, Natrium, Kalium, Calcium, Chlorid, Phosphor, Harnstoff-N, Kreatinin und Serum-Eisen. Für diese Bestandteile wurden die Streuungen in der Serie und von Tag zu Tag der einzelnen Laboratorien und die Streuung unter Vergleichsbedingungen für alle Laboratorien ermittelt. Die Analysenmethoden und benutzten Geräte wurden erfaßt. Jedes Laboratorium verwandte seine bewährten Analysenverfahren. Die Ergebnisse werden denen anderer Ringversuche gegenübergestellt.

A collaborative test on quality control 1968

A collaborative test in the arrangement of a minimal program for a quality control system was conducted as part of the scientific program of the German Society of Clinical Chemistry. The experiment lasted for 2 months and involved 24 laboratories. All the laboratories used the same liquid control samples for the determination of total protein, glucose, sodium, potassium, calcium, chloride, phosphorus, urea-N, creatinine and serum iron. The standard deviation was determined in the series, from day to day in the individual laboratories, and between the laboratories under standard conditions. Each laboratory used its own approved analytical methods. Details of the methods and apparatus were recorded. The results were compared with those of other collaborative tests.

Die Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie verfolgt seit einigen Jahren ein Arbeitsprogramm zur Steigerung der Zuverlässigkeit der Analyseergebnisse der einzelnen Laboratorien und zur Verbesserung der Vergleichbarkeit der Ergebnisse aus verschiedenen Laboratorien. Im Rahmen dieses Programmes wurde folgender Stufenplan (1) aufgestellt:

1. Allgemeine Einführung der Qualitätskontrolle;
 2. Ausführung von Vergleichsuntersuchungen, durch die neben der Präzision von Tag zu Tag auch die Streuung unter Vergleichsbedingungen in der BRD ermittelt werden kann;
 3. Normierung der Qualitätskontrolle, insbesondere der Nomenklatur, der Meßgrößen und der Methoden;
 4. Festlegung der Mindestanforderungen für die Präzision von Tag zu Tag und die zulässige Abweichung vom Sollwert;
 5. Empfehlung geeigneter Analysenmethoden, die diese Mindestanforderungen erfüllen. Die Festlegung verbindlicher Analysenvorschriften erscheint nicht sinnvoll, weil dadurch die Fortentwicklung von Methoden gehemmt wird;
 6. Teilnahme an internationalen Vergleichsuntersuchungen.
- Innerhalb dieses Programmes wurde im Jahre 1968 ein Ringversuch durchgeführt, über dessen Ergebnisse im

folgenden berichtet wird. Dabei verwenden wir die in dieser Zeitschrift veröffentlichten Begriffe und Definitionen (2).

Dieser Ringversuch steht an dem Übergang von der ersten zur zweiten Stufe des Programmes unserer Gesellschaft. Bei seiner Planung wurden darum die folgenden Gesichtspunkte berücksichtigt:

1. Das Minimalprogramm einer effektiven Qualitätskontrolle (3, 4, 5), sollte bei den am häufigsten analysierten Serumbestandteilen durch einen größeren Kreis von Laboratorien erprobt werden. Wenn es sich bewährt, kann es als Normenentwurf ausgearbeitet und zur Diskussion gestellt werden.
 2. Die bei dem Ringversuch gewonnenen Qualitätskontrolldaten können als Grundlage für die Festlegung praktikabler Minимальforderungen an die Zuverlässigkeit klinisch-chemischer Analysen in unserem Lande dienen.
 3. Die in Deutschland am häufigsten angewandten Analysenmethoden und die dazu benutzten Geräte sollten ermittelt und ihre Zuverlässigkeitskriterien, wie Präzision von Tag zu Tag und Abweichung vom „Sollwert“, festgestellt werden.
- Wichtig ist, daß diese Daten im Rahmen des Ringversuches unter Routinebedingungen und nicht im Rahmen wissenschaftlicher Einzeluntersuchungen gewonnen wurden.

Dieser Ringversuch unterscheidet sich von den meisten der bisher durchgeführten durch seine Dauer und die Vielfalt der erhaltenen Informationen. Er ist eine Bestandsaufnahme über die Analytik und ihre Zuverlässigkeit in unserem Lande zum Zeitpunkt der allgemeinen Einführung der Qualitätskontrolle.

Bei den bisher üblichen kurzfristigen Versuchen (z. B. 6, 7, 8, ausführliche Übersicht bei (9)) erhielten die Teilnehmer eine oder mehrere Proben, an denen sie Einfach- oder Mehrfachanalysen durchführten. Durch die statistische Auswertung (10) konnten dann Auskünfte über die Gesamtstreuung zwischen den Laboratorien (Streuung unter Vergleichsbedingungen) und bei Mehrfachanalysen auch Auskünfte über die Präzision innerhalb der einzelnen Laboratorien erhalten werden.

Die für die Beurteilung von Analysenergebnissen wichtigen Angaben über deren Streuung von Tag zu Tag können aus kurzfristigen Ringversuchen nicht ermittelt werden. Deswegen hielten STRAUMFJORD und COPELAND (11) eine Umfrage bei den Laboratorien der Medical Schools in den USA und Canada, durch die sie deren Präzisionen von Tag zu Tag bei der Qualitätskontrolle mit unterschiedlichen Kontrollproben und die benutzten Analysenverfahren ermittelten.

Versuchsplanung

Zur Teilnahme an dem Versuch wurden alle Mitglieder der Gesellschaft eingeladen.

Das zu erprobende Minimalprogramm in der Qualitätskontrolle sollte von allen Teilnehmern in gleicher Weise durchgeführt werden.

Es entspricht den Vorschlägen von COPELAND (4), BÜTTNER (5) und dem System I von TONKS (12, 13). Es handelt sich um ein System mit bekannten Kontrollproben, das heißt der Analytiker erkennt die Kontrollprobe als solche (14).

Alle Teilnehmer erhielten für die täglichen Präzisionskontrollen und für die zweimal wöchentlich vorgesehene Richtigkeitskontrolle die gleichen Kontrollproben. Jeder Teilnehmer wandte die in seinem Laboratorium bewährten Routinemethoden an, benutzte die gewohnten Geräte und berechnete die Ergebnisse in der bisher üblichen Weise.

Bei der Einführung des Programmes war zunächst mit gewissen Anfangsschwierigkeiten zu rechnen. Es wurden deswegen zwei Kontrollperioden von je einem Monat vorgesehen.

Zur Erfassung der Analysenmethoden und der benutzten Geräte wurden besondere Fragebogen ausgearbeitet. Da die zu erwartende Datenmenge nicht in konventioneller Weise auszuwerten war, wurden alle Fragebogen über die Methoden und die Protokollbogen für die Analysenergebnisse lochkartengerecht für eine Computerauswertung vorbereitet.

Die Herkunft der Daten durfte nur dem Versuchsleiter bekannt sein und mußte für alle an der Auswertung Beteiligten anonym bleiben. Die Zuordnung der Daten erfolgte ausschließlich durch eine Registriernummer des Teilnehmers.

Durchführung

Dauer

Der Versuch dauerte zwei Monate, vom 15. Februar bis zum 15. April 1968, wobei in die zweite Versuchsperiode die Osterfeiertage mit entsprechenden Dienstvertretungen fielen.

Kontrollproben

Als Kontrollproben wurden flüssige Serumpräparationen gewählt, deren angebrochene Flaschen bei sachgemäßer Handhabung für eine Woche ohne Konzentrationsänderung im Kühlschrank verwahrt werden können. Dadurch wurden alle Fehler, die bei gefriergetrockneten Kontrollproben im Zusammenhang mit der Rekonstitutionierung und der anschließenden Verwahrung entstehen können, vermieden.

Die flüssigen Kontrollproben enthielten folgende Bestandteile in konstanter Konzentration:

- | | |
|------------------|--------------------------|
| 1. Gesamt-Eiweiß | 6. Chlorid |
| 2. Glucose | 7. Phosphor, anorganisch |
| 3. Natrium | 8. Harnstoff-N |
| 4. Kalium | 9. Kreatinin |
| 5. Calcium | 10. Serum-Eisen |

Die Präzisionskontrollprobe war eine Sonderabfüllung von Qualtrol®¹⁾ in Flaschen zu 25 ml.

Die Richtigkeitskontrollprobe war eine Sonderabfüllung von Labtrol®¹⁾ in Flaschen zu 3,5 ml. Als Sollwerte wurden die von dem Hersteller in seinen Laboratorien ermittelten und von Referenzlaboratorien überprüften Werte angegeben.

Durchführung der Kontrollen

Um statistisch hinreichend aussagekräftiges Zahlenmaterial zu bekommen wurden die Teilnehmer gebeten, nur diejenigen Bestandteile in den Versuch aufzunehmen, bei denen sie an mindestens 5 Werktagen der Woche Routineanalysen ausführten. Von der Präzisionskontrollprobe sollten 5mal wöchentlich und von der Richtigkeitskontrollprobe 2mal wöchentlich möglichst Doppelbestimmungen ausgeführt werden.

Die Berechnung der Analysenergebnisse sollte ganz in der gewohnten Weise über Eichkurvenfaktoren, primäre Standards oder Standardproben erfolgen.

Protokollierung der Analysenergebnisse

Zur Erfassung der Analysenergebnisse erhielten die Teilnehmer mit der Aussendung der Kontrollproben für jeden Bestandteil gesonderte Protokollbogen.

Erfassung der Analysenmethoden und Geräte

Um möglichst genaue Angaben über die von den Teilnehmern benutzten Methoden und Geräte zu erhalten, wurde jedem ein Methodenfragebogen zugesandt (Abb. 1). Damit bei der Auswertung auftretende zusätzliche Gesichtspunkte ohne Rückfragen bei den Teilnehmern zu bearbeiten sind, wurde für jeden Bestandteil der Kontrollproben ein Fragebogen mit der Bitte um folgende Angaben versandt: Literaturzitat der Methode, gegebenenfalls Modifikationen, Pipettierschema oder Skizze des Manifold, benutzte Meßeinrichtung (Bezeichnung, Hersteller, Baujahr) und die Berechnungsgrundlagen.

Diese Bogen haben sich auch bei der späteren Überprüfung der Methodenangaben und der Auswertung der Ergebnisse als unentbehrlich erwiesen. Allen Teilnehmern muß an dieser Stelle für ihre Mühe und Sorgfalt beim Ausfüllen besonders gedankt werden.

Auswertung

Alle Ergebnisse auf den Protokollbogen und die Eintragungen auf den Methodenfragebogen wurden unter der Registriernummer des jeweiligen Teilnehmers verlocht.

Die Computerprogramme wurden von Frau KREIS am Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München, geschrieben. Die Aus-

¹⁾ Hersteller: DADE Reagents Ltd., Miami, USA; Vertretung für Deutschland: ASID-Institut GmbH, München.

№ 022

Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie e.V.

1. Rundversuch zur Qualitätskontrolle

Methoden

8	11
1	1

77 78 79 80

1			
---	--	--	--

Registriernummer

Vom Teilnehmer auszufüllen durch ankreuzen.

Gesamt-Eiweiß

- 15
- | | |
|--------------------------------|----------------------------------|
| 1. Biuret-Methode | <input checked="" type="radio"/> |
| 2. Refraktometrie | <input type="radio"/> |
| 3. Spez.Gewicht nach van Slyke | <input type="radio"/> |
| 4. Kjeldahl | <input type="radio"/> |
| 5. Andere | <input type="radio"/> |
- 16 - 1. Milliliterverfahren
- | | |
|------------------------|----------------------------------|
| 2. Mikroliterverfahren | <input checked="" type="radio"/> |
| 3. Autoanalyser | <input type="radio"/> |
| 4. Andere | <input type="radio"/> |

15 16

1	2
---	---

Abb. 1

Ausschnitt aus dem Methodenfragebogen

REGISTRIER-NR. 22

GES.-EWEISS

A	1. ERGEBNIS	2. ERGEBNIS
(1) ANZAHL	19	19
(2) MITTEL	6.54	6.50
(3) STANDARDABW.	0.13	0.14
(4) MITTEL -3S	6.16	6.07
(5) MITTEL +3S	6.93	6.94

(6) ANZAHL	19
(7) STANDARDABW.	0.09

B	MITTELWERTE DER
(8) ANZAHL DER LABORE	22 14
(9) MITTEL DER MITTEL	6.45 6.51
(10) STREUUNG DER MITTEL	0.24 0.21
(11) MITTEL DER STANDARDABW.	0.18 0.17
(12) STREUUNG DER STANDARDABW.	0.09 0.08
(13) ANZAHL DER LABORE	14
(14) MITTEL DER STANDARDABW.	0.09
(15) STREUUNG DER STANDARDABW.	0.08

Abb. 2

Ausschnitt aus dem Computerausdruck von der Auswertung der Präzisionskontrolle, 1. Periode

wertung erfolgte auf den Rechenanlagen IBM 360/91 und IBM 7090 des Instituts für Plasmaphysik GmbH, Garching bei München.

Es wurden alle Ergebnisse nach ihrer Überprüfung verarbeitet und keine Ausreißer eliminiert.

Übermittlung der Ergebnisse an die Teilnehmer

Jeder Teilnehmer erhielt getrennt für die 1. und 2. Kontrollperiode Computerausdrucke (Abb. 2) mit der Auswertung seiner Ergebnisse (A) in der Präzisionskontrolle und die statistischen Kenngrößen für die Ergebnisse aller Teilnehmer (B) (Tab. 1).

Tab. 1. Den Teilnehmern als Computerausdrucke übermittelte Auswertungen der Analysen der Präzisionskontrollproben

Nr.	Bezeichnung im Computerausdruck	Symbol	Erklärung
I. Präzisionskontrolle			
Für die Größen (1) bis (5) erfolgt getrennte Auswertung der 1. und 2. Ergebnisse einer Analysenserie			
A. Für den Teilnehmer			
(1)	Anzahl	$n_{1,1}$	Anzahl der an verschiedenen Tagen durchgeführten Bestimmungen
(2)	Mittel	\bar{x}_1	Arithmetisches Mittel der Meßergebnisse aus der Versuchsperiode
(3)	Standardabweichung	$s_{1,1}$	Standardabweichung von Tag zu Tag
(4)	Mittel - 3s		Die untere Kontrollgrenze
(5)	Mittel + 3s		Die obere Kontrollgrenze
(6)	Anzahl	$n_{1,2}$	Die Anzahl der durchgeführten Doppelbestimmungen
(7)	Standardabweichung	$s_{1,2}$	Aus der Differenz der Ergebnisse einer Doppelbestimmung errechnete Standardabweichung in der Serie (Verfahren bei 10)
B. Für alle Ringversuchsteilnehmer			
Bei den Größen (8) bis (12) erfolgte die Auswertung getrennt für 1. und 2. Ergebnisse			
(8)	Anzahl der Labore	N_1	Anzahl der Laboratorien, die in der jeweiligen Versuchsperiode die Bestimmung durchgeführt haben. Da ein Teil der Laboratorien nur Einfachbestimmungen vorgenommen hat, kann sie beim 1. und 2. Ergebnis unterschiedlich sein
(9)	Mittel der Mittel	$\bar{\bar{x}}$	Arithmetisches Mittel von (2) aller Laboratorien
(10)	Streuung der Mittel	$s_{\bar{x}_1}$	Standardabweichung der Mittelwerte (2) aller Laboratorien
(11)	Mittel der Standardabweichung	$\bar{s}_{1,1}$	Arithmetisches Mittel der Standardabweichungen (3)
(12)	Streuung der Standardabweichung	$s(s_{1,1})$	Standardabweichung der Standardabweichungen (3)
(13)	Anzahl	N_2	Anzahl der Laboratorien, die in der jeweiligen Versuchsperiode Doppelbestimmungen ausgeführt haben
(14)	Mittel der Standardabweichung	$\bar{s}_{1,2}$	Arithmetisches Mittel der Standardabweichungen (7); es ist der Mittelwert der Standardabweichungen in der Serie aller Laboratorien
(15)	Streuung der Standardabweichung	$s(s_{1,2})$	Standardabweichung von (7) aller Laboratorien
In den Tabellen werden zusätzlich angegeben			
	Variationskoeffizient	$V\%$	$V\% = \frac{s_{\bar{x}_1}}{\bar{x}} \cdot 100$
	Globaler Variationskoeffizient	$V_{G1}\%$	$V_{G1}\% = \frac{\bar{s}_{1,1}}{\bar{x}} \cdot 100$
		$V_{G2}\%$	$V_{G2}\% = \frac{\bar{s}_{1,2}}{\bar{x}} \cdot 100$

Tab. 2. Den Teilnehmern als Computerausdrucke übermittelte Auswertungen der Analysen der Richtigkeitskontrollproben

Nr.	Bezeichnung im Computerausdruck	Symbol	Erklärung
II. Richtigkeitskontrolle			
Für den Teilnehmer			
(16)	Sollwert		Der vom Hersteller der Kontrollprobe angegebene Gehalt der Probe
(17)	Meßwert		Analysenergebnisse der Richtigkeitskontrollprobe
(18)	Abweichung in Standardabweichungen		Differenz zwischen Sollwert (16) und Meßwert (17) dividiert durch die Standardabweichung von Tag zu Tag des Teilnehmers (3)

REGISTRIER-NR. 22

RICHTIGKEITS -

GES.-EINWEISS

1. ERGEBNIS (17) MESSWERT	(16) SOLLWERT (18) ABWEICHUNG IN STANDARDABW.	6.95	2. ERGEBNIS MESSWERT ABWEICHUNG IN STANDARDABW.
7.15	1.57	7.06	0.76
-0.	0.	-0.	0.
7.30	2.75	-0.	0.
6.50	-3.53	6.54	-2.83
-0.	0.	-0.	0.
-0.	0.	-0.	0.
6.89	-0.47	6.94	-0.07
6.85	-0.78	6.90	-0.35
7.10	1.18	7.06	0.76
6.99	0.31	6.94	-0.07

Abb. 3

Ausschnitt aus dem Computerausdruck von der Auswertung der Richtigkeitskontrolle, 1. Periode

REGISTRIER-NR. 22

GESAMT-EINWEISS

1. BIURET-METHODE	18X
2. REFRAKTOMETRIE	1
3. SPEZ.GEWICHT NACH VAN SLYKE	1
4. KJELDAHL	1
5. ANDERE	0
1. MILLILITERVERFAHREN	8
2. MIKROLITERVERFAHREN	7X
3. AUTOANALYZER	3
4. ANDERE	2

Abb. 4

Ausschnitt aus dem Computerausdruck von der Auswertung der Methodenfragebogen

Die Analysenergebnisse der Richtigkeitskontrollprobe wurden für jeden Teilnehmer entsprechend Tabelle 2 ausgewertet und ihm als Computerausdrucke (Abb. 3) übersandt.

Die Auswertungen der Methodenfragebogen wurden als Computerausdrucke den Teilnehmern übermittelt, auf denen jeweils die von ihnen benutzten Methoden angekreuzt sind (Abb. 4).

Ergebnisse und Diskussion

Durch diesen Ringversuch wurde ein Minimalprogramm für die Qualitätskontrolle erprobt, bei dem mindestens täglich Präzisionskontrollen und zweimal wöchentlich Richtigkeitskontrollen durchgeführt wurden. Das entspricht der Kontrollmethode C von BÜTTNER (5). Sofern die Präzisionskontrollen als Doppelbestimmungen in einer Serie durchgeführt wurden, ist es eine Kombination der Kontrollmethoden A₁ und C von BÜTTNER. Zusätzlich wurden Qualitätskontrolldaten über die Analytik der untersuchten Bestandteile gewonnen.

Hier sollen nach einer Darlegung der Gesichtspunkte bei der Auswertung der Ergebnisse und ihrer Darstellung die Ergebnisse selbst in Diagrammen und Tabellen mitgeteilt werden. Auf die eine oder andere auffällige Beobachtung wird hingewiesen. Die Ergebnisse dieses Ringversuches werden denen bekannter früherer Versuche und Erhebungen gegenübergestellt.

Teilnehmer

Die Gesellschaft hatte im Frühjahr 1968 etwa 130 Mitglieder, von denen 51 ein Routinelaboratorium leiteten; es haben sich 24 dieser Laboratorien an dem Ringversuch beteiligt (Tab. 3).

Darstellung der Ergebnisse

Der statistischen Auswertung waren bei 24 Teilnehmern, die sich noch in Untergruppen für die Analysenverfahren und die benutzten Geräte gliederten, Grenzen gesetzt. Sie wurde soweit als möglich durchgeführt und die

Tab. 3
Am Ringversuch beteiligte Laboratorien

Zentrallaboratorien von Medizinischen Fakultäten	3
Laboratorien einzelner Universitätskliniken	10
Laboratorien von Universitätsinstituten	2
Zentrallaboratorien von städtischen Krankenhäusern	5
Industrielaboratorien	3
Privatlaboratorien	1
	<u>24</u>

Ergebnisse dort zu statistischen Kenngrößen zusammengefaßt. Wo einzelne oder kleinere Gruppen von Ergebnissen von allgemeinem Interesse sind, werden sie ohne statistische Auswertung in Tabellen oder Diagrammen wiedergegeben.

Die Ergebnisse sind unter folgenden Gesichtspunkten zusammengefaßt:

1. Streuung unter Vergleichsbedingungen

Die Analysenergebnisse der Präzisionskontrollproben mit ihrem unbekannten Gehalt sind in der zweiten Periode eher durch subjektive Fehler belastet, weil die Teilnehmer am Ende der ersten Periode eine Zwischenauswertung erhielten. Deswegen werden zur Veranschaulichung der Streuung unter Vergleichsbedingungen die Mittelwerte der Ergebnisse aus der 1. Periode in Häufigkeitsdiagrammen dargestellt (Abb. 5—14). Die Kenngrößen Mittelwert (\bar{x}) und Standardabweichung ($s_{\bar{x}}$) sind berechnet worden. Stichproben aus einer Normalverteilung sind durch diese Kenngrößen ausreichend beschrieben. Wegen des geringen Umfanges der Stichproben wurde auf eine Prüfung des Verteilungstyps verzichtet (Tab. 4—13). Die Analysenmethoden und die Geräte sind bei den jeweiligen Mittelwerten in den Häufigkeitsdiagrammen angegeben.

Die Ergebnisse werden denen der Ringversuche von WOORON (7) und TONKS (8) gegenüber gestellt. Die Kenngrößen für den Ringversuch von WOORON waren aus seiner Publikation nicht unmittelbar zu entnehmen. Sie wurden aus den Diagrammen ermittelt und können mit einer maximalen Ungenauigkeit von etwa 10% der angegebenen Werte belastet sein.

Nachdem bei der Auswertung des Ringversuchs die große Streuung der Mittelwerte (\bar{x}_i) der einzelnen Laboratorien aufgefallen war, wurde im Anschluß an die Erfahrungen von WOORON (7) folgendes „Korrekturverfahren“ durchgeführt:

Für jeden Teilnehmer wurden getrennt für jede Periode für jeden Bestandteil die Analysenergebnisse der Richtigkeitskontrollprobe (Tab. 2 (17)) addiert und durch deren Anzahl geteilt, das ergab den Mittelwert der Richtigkeitskontrollprobe ($\bar{x}_{R,i}$). Der Sollwert des Bestandteils (Tab. 2 (16)) wurde durch $\bar{x}_{R,i}$ dividiert und mit diesem Quotienten die Mittelwerte der Präzisionskontrolle multipliziert. Von den so korrigierten Mittelwerten wurden wieder Mittelwert (\bar{x}_k) und Standardabweichung ($s_{\bar{x}k}$) berechnet. Sie

sind jeweils unter den unkorrigierten Werten in Klammern angegeben.

Das Korrekturverfahren entspricht einer Berechnung der Analysenergebnisse über eine Standardprobe.

2. Präzision von Tag zu Tag

Die Kenngrößen der Präzision von Tag zu Tag ($\bar{s}_{1,1}$) und ($s(s_{1,1})$) sollen für die Festlegung von Mindestanforderungen an die Qualität von Analysenergebnissen herangezogen werden. Sie werden den Ergebnissen der Umfrage von STRAUMFJORD und COPELAND (11) bei den Laboratorien von Medical Schools in den USA und Canada gegenübergestellt. Zum besseren Vergleich wurde ein globaler Variationskoeffizient ($Vg_1\%$) gebildet.

3. Präzision in der Serie

Es werden die Kenngrößen Mittelwert der Präzision von Tag zu Tag ($\bar{s}_{1,2}$) und die Standardabweichung ($s(s_{1,2})$) angegeben. Auch hier wird ein globaler Variationskoeffizient ($Vg_2\%$) zur Erleichterung des Vergleiches gebildet.

4. „Richtigkeitskontrolle“

Die Richtigkeitskontrolle wurde durchgeführt, um systematische Abweichungen von dem vom Hersteller der Kontrollprobe ermittelten Sollwert zu erkennen.

Einzelne Bestandteile

Gesamt-Eiweiß: Wie man in der Abbildung 5 sieht, ist die Streuung unter Vergleichsbedingungen beträchtlich; sie kann auch durch das „Korrekturverfahren“ nicht verbessert werden. Am häufigsten wurden die Biuret-Methode nach WEICHSELBAUM (16) und ihre Modifikationen angewandt. Unter Routinebedingungen wurde mit den anderen Methoden eine vergleichbare Präzision und Richtigkeit erzielt, wie schon ein Methodenvergleich ergeben hatte (21).

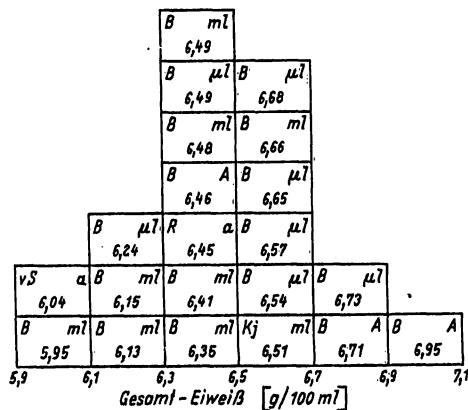


Abb. 5
Gesamt-Eiweiß

Häufigkeitsverteilung der Mittelwerte (\bar{x}_1) der beteiligten (N_1) Laboratorien

Bei der Bestimmung angewandte Methoden:

Abkürzung	Methode	Literatur	N
B	Biuret	(16, 17)	18
KJ	KJELDAHL	(18)	1
VS	VAN SLIKE spez. Gewicht	(19, 20)	1
R	Refraktometrie	(21, 22, 23)	1

Benutzte Geräte: A = Autoanalyzer; ml = Millilitergeräte; μ l = Mikrolitergeräte; a = andere Geräte.

Leider sind für einige Bestandteile die Sollwerte vom Hersteller mit anderen Methoden ermittelt worden als sie die Teilnehmer anwandten. Infolgedessen wurden dort gewisse systematische Abweichungen beobachtet. Die Hersteller sollten für alle in Europa häufig durchgeführten Analysenverfahren Sollwerte und deren Streuung unter Vergleichsbedingungen angeben. Die Frage der Richtigkeit dieser Sollwerte bedarf einer besonderen Bearbeitung.

5. Angewandte Analysemethoden

Gleiche oder ähnliche Analyseverfahren werden zu Gruppen zusammengefaßt und dafür die wichtigsten Literaturstellen genannt, jedoch war es verständlicherweise nicht möglich alle Modifikationen zu berücksichtigen.

6. Benutzte Geräte

Im allgemeinen erfolgt eine Gliederung in herkömmliche Milliliterverfahren (Probemenge größer als 100 μ l und Endvolumen größer als 2 ml), in Mikroliterverfahren (15), wozu meist das System Eppendorf benutzt wird, (Probemenge meist kleiner als 100 μ l und Endvolumen kleiner als 1,5 ml) und Autoanalyzer. Andere Vollautomaten waren damals nicht im Routinegebrauch.

Tab. 4
Ergebnisse für Gesamt-Eiweiß

Gesamt-Eiweiß [g/100 ml]	Wootton	Tonks	Straumfjord Copeland	Deutsche Gesellschaft für Klin. Chem.
	1954	1960	1964	1. Periode 2. Periode
\bar{x}	5,9	7,19		6,50 (6,47) 6,50 (6,50)
Präzision unter Vergleichsbedingungen				
$\bar{s}_{1,1}$	0,6	0,63		0,24 (0,23) 0,21 (0,17)
$V\%$	9,8	8,6		3,7 3,2
N_1	93			21 22
Präzision von Tag zu Tag				
$\bar{s}_{1,1}$			0,16	0,18 0,14
$s(s_{1,1})$				0,09 0,08
$Vg_1\%$			2,6	2,8 2,2
N_1			30	21 22
Normalbereich				
s		0,6		
$V\%$		8,0		
Präzision in der Serie				
$\bar{s}_{1,2}$				0,09 0,08
$s(s_{1,2})$				
$Vg_2\%$				1,4 1,2
N_2				14 14

Glucose: Bei der zweigipfeligen Häufigkeitsverteilung (Abb. 6) der Mittelwerte (\bar{x}_i) sind die unter dem ersten Gipfel vorwiegend mit der Glucoseoxydase- und der *o*-Toluidin-Methode gewonnen, die unter dem zweiten Gipfel mit Reduktionsmethoden. Es ist nicht überraschend, daß das „Korrekturverfahren“ zu einer signifikanten ($P < 0,05$) Verminderung der Streuung ($s_{\bar{x}_i}$) führt.

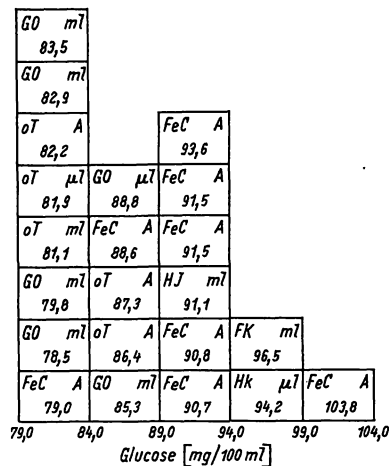


Abb. 6. Glucose
Häufigkeitsverteilung der Mittelwerte (\bar{x}_i) der beteiligten (N_i) Laboratorien

Bei der Bestimmung angewandte Methoden:

Abkürzung	Methode	Literatur	N
FeC	Ferricyanid — Autoanalyser	(24, 25)	8
HJ	HAGEDORN-JENSEN	(26)	1
FK	FRANK-KIRBERGER	(27)	1
GO	Glucoseoxydase	(28)	6
oT	<i>o</i> -Toluidin	(29, 30, 31, 32)	5
Hk	Hexokinase	(33)	1

Benutzte Geräte: A = Autoanalyser; ml = Millilitergeräte; μ l = Mikrolitergeräte.

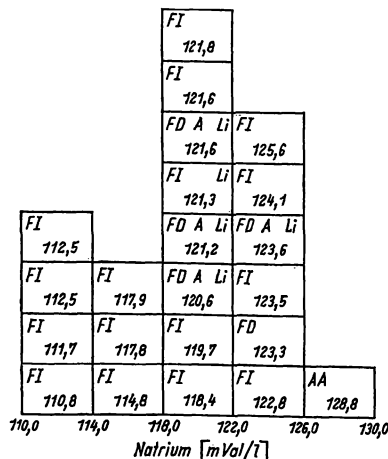


Abb. 7. Natrium
Häufigkeitsverteilung der Mittelwerte (\bar{x}_i) der beteiligten (N_i) Laboratorien

Bei der Bestimmung angewandte Methoden:

Abkürzung	Methode	Literatur	N
FD	Flammenphotometrie Direktzerstäuber	(34, 35)	4
FI	Flammenphotometrie Indirektzerstäuber	(34, 36, 37)	17
AA	Atomabsorption	(38)	1

Benutzte Geräte: A = Autoanalyser; Li = Geräte mit Lithium-Leitlinie.

Tab. 5. Ergebnisse für Glucose

Glucose [mg/100 ml]	Wootton 1954	Tonks 1960	Straumfjord Copeland 1964	Deutsche Gesellschaft für Klin. Chem. 1. Periode	2. Periode
\bar{x}	131	95,6		87,7 (88,2)	88,1 (87,7)
Präzision unter Vergleichsbedingungen					
$s_{\bar{x}_i}$	18	9,2		6,3 (3,1)	5,5 (2,2)
V%	14,0	9,6		7,2 (3,5)	6,2 (2,5)
N_1	60	115		22	22
Präzision von Tag zu Tag					
$\bar{s}_{1,1}$				3,2	4,2
$s(s_{1,1})$				1,9	2,3
$V_{g1}\%$				3,1	4,8
N_1				27	22
Normalbereich					
s			10		
V%			11		
Präzision in der Serie					
$\bar{s}_{1,2}$				2,0	2,8
$s(s_{1,2})$				0,6	
$V_{g2}\%$				2,3	3,2
N_2				17	17

Natrium: Die breite Streuung der Mittelwerte (\bar{x}_i) (Abb. 7) ist bemerkenswert, zumal 14 mit dem gleichen Flammenphotometer²⁾ gewonnen wurden. Die Ergebnisse der eine Lithium-Leitlinie benutzenden Geräte liegen nahe beieinander. Das „Korrekturverfahren“ führt zu einer signifikanten ($P < 0,05$) Verminderung der Streuung unter Vergleichsbedingungen.

Tab. 6. Ergebnisse für Natrium

Natrium [m Val/l]	Wootton 1954	Tonks 1960	Straumfjord Copeland 1964	Deutsche Gesellschaft für Klin. Chem. 1. Periode	2. Periode
\bar{x}	125	141		119,8 (122,2)	119,2 (121,3)
Präzision unter Vergleichsbedingungen					
$s_{\bar{x}_i}$	9	5,98		4,81 (2,8)	5,05 (3,0)
V%	7,4	4,2		4,0	4,2
N_1	125			22	22
Präzision von Tag zu Tag					
$\bar{s}_{1,1}$				1,5	2,12
$s(s_{1,1})$					1,20
$V_{g1}\%$				1,1	1,8
N_1				33	22
Normalbereich					
s			6,5		
V%			4,5		
Präzision in der Serie					
$\bar{s}_{1,2}$				0,97	0,99
$s(s_{1,2})$					
$V_{g2}\%$				0,8	0,8
N_2				17	16

²⁾ Hersteller: Eppendorf Gerätebau, Netheler & Hinz GmbH, Hamburg

Kalium: Die Streuung der Mittelwerte (\bar{x}_i) (Abb. 8, Tab. 7) ist vergleichsweise gering; das „Korrekturverfahren“ führt zu keiner Verbesserung. Auch hier fällt die enge Nachbarschaft der Ergebnisse von mit Lithium-Leitlinie arbeitenden Geräten auf.

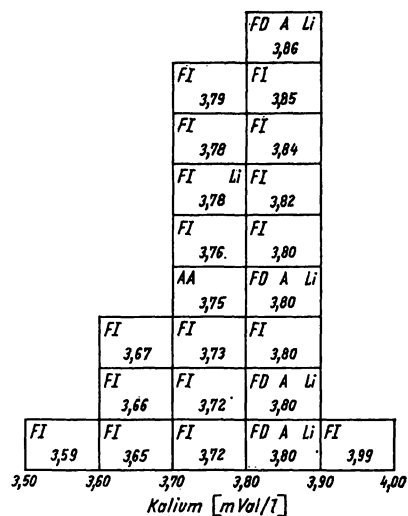


Abb. 8. Kalium

Häufigkeitsverteilung der Mittelwerte (\bar{x}_i) der beteiligten (N_i) Laboratorien

Bei der Bestimmung angewandte Methoden:

Abkürzung	Methode	Literatur	N
FD	Flammenphotometrie	(34, 35)	4
FI	Direktzerstäuber	(34, 36, 37)	17
AA	Flammenphotometrie	(38)	1
	Indirektzerstäuber		
	Atomabsorption		

Benutzte Geräte: A = Autoanalyzer; Li = Geräte mit Lithium-Leitlinie.

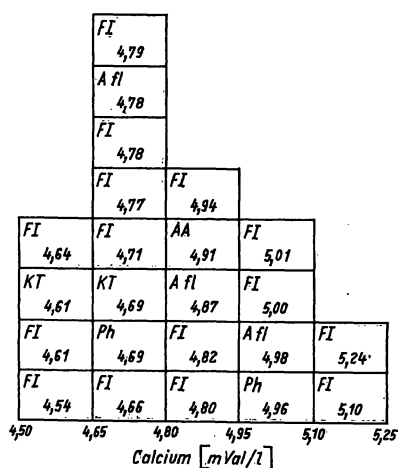


Abb. 9. Calcium

Häufigkeitsverteilung der Mittelwerte (\bar{x}_i) der beteiligten (N_i) Laboratorien

Bei der Bestimmung angewandte Methoden:

Abkürzung	Methoden	Literatur	N
FI	Flammenphotometrie	(34, 36, 37)	15
	Indirektzerstäuber		
AA	Atomabsorption	(39, 40)	1
Ph	Photometrie	(41, 42)	2
KT	Komplexometrische Titration	(43, 44)	2
A fl	Autoanalyzer fluorometrisch	(45)	3

Tab. 7
Ergebnisse für Kalium

Kalium [m Val/l]	Wootton 1954	Tonks 1960	Straum- fjord Copeland 1964	Deutsche Gesellschaft für Klin. Chem. 1. Periode	2. Periode
\bar{x}	3,80			3,77 (3,78)	3,77 (3,79)
Präzision unter Vergleichsbedingungen					
s_{x1}	0,33			0,08 (0,08)	0,11 (0,09)
V%	8,7			2,1	2,9
N_1	103			22	22
Präzision von Tag zu Tag					
$\bar{s}_{1,1}$			0,12	0,09	0,12
$s(s_{1,1})$				0,04	
$V_{g1}\%$			2,5	2,3	3,2
N_1			31	22	22
Normalbereich					
s		0,4			
V%		8,7			
Präzision in der Serie					
$\bar{s}_{1,2}$				0,05	0,08
$s(s_{1,2})$				0,01	
$V_{g2}\%$				1,3	2,1
N_2				17	16

Calcium: Calcium wurde vorwiegend mit dem Flammenphotometer²⁾ bestimmt. Die Streuung der Mittelwerte (\bar{x}_i) ist um 50% größer als beim Kalium.

Tab. 8
Ergebnisse für Calcium

Calcium [m Val/l]	Wootton 1954	Tonks 1960	Straum- fjord Copeland 1964	Deutsche Gesellschaft für Klin. Chem. 1. Periode	2. Periode
\bar{x}	6,4			4,81	4,80
Präzision unter Vergleichsbedingungen					
s_{x1}	0,6			0,17	0,15
V%	9,4			3,6	3,1
N_1	129			23	23
Präzision von Tag zu Tag					
$\bar{s}_{1,1}$			0,21	0,14	0,12
$s(s_{1,1})$				0,08	0,07
$V_{g1}\%$			2,3	2,9	2,5
N_1			28	23	23
Normalbereich					
s		0,4			
V%		8,3			
Präzision in der Serie					
$\bar{s}_{1,2}$				0,07	0,06
$s(s_{1,2})$				0,04	0,03
$V_{g2}\%$				1,5	1,2
N_2				17	16

Harnstoff-N: Die Streuung der Mittelwerte (\bar{x}_i) ist etwa so groß wie die Streuung des Normalbereiches; durch das „Korrekturverfahren“ wird sie halbiert.

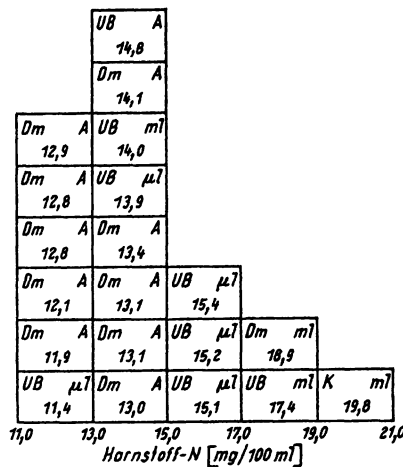


Abb. 12
Harnstoff-N

Häufigkeitsverteilung der Mittelwerte (\bar{x}_i) der beteiligten (N_i) Laboratorien

Bei der Bestimmung angewandte Methoden:

Abkürzung	Methode	Literatur	N
UB	Urease-Spaltung mit Berthelot-Reaktion	(62, 63)	8
Dm	Diacetylmonoxim	(64, 65, 66)	11
K	Kowarski	(67)	1

Benutzte Geräte: A = Autoanalyzer; ml = Millilitergeräte; µl = Mikrolitergeräte.

Tab. 11
Ergebnisse für Harnstoff-N

Harnstoff-N [mg/100 ml]	Wootton 1954	Tonks 1960	Straumfjord Copeland 1964	Deutsche Gesellschaft für Klin. Chem. 1. Periode	2. Periode
\bar{x}	34	13,5		15,0 (12,2)	14,8 (12,3)
Präzision unter Vergleichsbedingungen					
$s_{\bar{x}_1}$	6	4,1		3,7 (1,5)	3,6 (1,6)
V%	17,6	30,4		24,7	24,3
N_1	99			20	20
Präzision von Tag zu Tag					
$\bar{s}_{1,1}$			1,1	1,2	0,9
$s(s_{1,1})$					
$V_{G1}\%$			5,8	7,8	6,2
N_1			31	20	20
Normalbereich					
s		4,0			
V%		28,6			
Präzision in der Serie					
$\bar{s}_{1,2}$				0,4	0,4
$s(s_{1,2})$				0,2	0,2
$V_{G2}\%$				2,7	2,7
N_2				14	15

Kreatinin: Die Streuung der Mittelwerte ist halb so groß wie die Streuung des Normalkollektivs. Das „Korrekturverfahren“ führt in der zweiten Periode zu einer signifikanten Verkleinerung der Streuung unter Vergleichsbedingungen ($P < 0,05$).

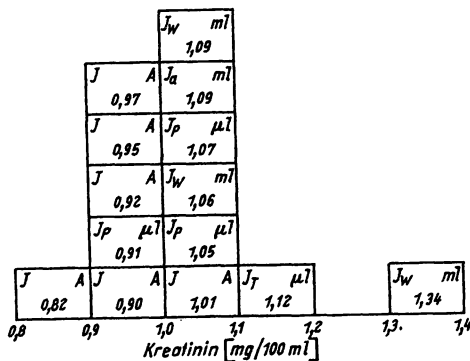


Abb. 13
Kreatinin

Häufigkeitsverteilung der Mittelwerte (\bar{x}_i) der beteiligten (N_i) Laboratorien

Bei der Bestimmung angewandte Methoden:

Abkürzung	Methode	Literatur	N
Jw	Jaffé-Reaktion, Enteiweißung mit Wolframsäure	(68)	3
Jp	Picrinsäure	(69, 70)	3
Jt	Trichloressigsäure	(71)	1
Ja	andere Enteiweißung	(72)	1
J A	Jaffé-Reaktion im Autoanalyzer	(73)	6

Benutzte Geräte: A = Autoanalyzer; ml = Millilitergeräte; µl = Mikrolitergeräte.

Tab. 12
Ergebnisse für Kreatinin

Kreatinin [mg/100 ml]	Wootton 1954	Tonks 1960	Straumfjord Copeland 1964	Deutsche Gesellschaft für Klin. Chem. 1. Periode	2. Periode
\bar{x}				1,02 (0,97)	1,01 (0,96)
Präzision unter Vergleichsbedingungen					
$s_{\bar{x}_1}$				0,13 (0,09)	0,12 (0,07)
V%				12,8	11,9
N_1				14	14
Präzision von Tag zu Tag					
$\bar{s}_{1,1}$			0,11	0,08	0,07
$s(s_{1,1})$				0,03	0,02
$V_{G1}\%$			7,8	7,8	6,9
N_1			26	14	14
Normalbereich					
s		0,23			
V%		25			
Präzision in der Serie					
$\bar{s}_{1,2}$				0,04	0,04
$s(s_{1,2})$					
$V_{G2}\%$				3,9	4,0
N_2				11	11

Serum — Eisen: Die sehr breite Streuung der Mittelwerte (\bar{x}_i) kann auch durch das Korrekturverfahren nicht vermindert werden.

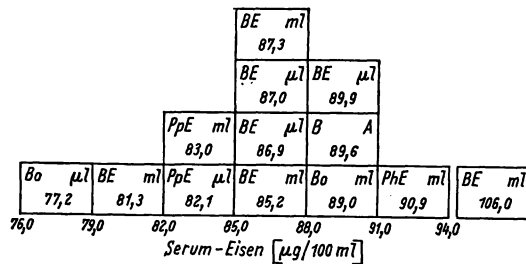


Abb. 14
Serum-Eisen
Häufigkeitsverteilung der Mittelwerte (\bar{x}_i) der beteiligten (N_i) Laboratorien

Bei der Bestimmung angewandte Methoden:

Abkürzung	Methode	Literatur	N
Bo	Bathophenanthrolin ohne Enteiweißung	(74)	2
BE	Bathophenanthrolin mit Enteiweißung	(75, 76)	7
PhE	Phenanthrolin mit Enteiweißung	(77)	1
PpE	Dipyridyl-methoxyphenylpyridin mit Enteiweißung	(78, 79)	2

Benutzte Geräte: A = Autoanalyzer; ml = Millilitergeräte; µl = Mikrolitergeräte.

Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Streuung unter Vergleichsbedingungen ist bei diesem Ringversuch etwa ebenso groß wie bei den Versuchen von WOOTTON (7) und von TONKS (8).

Ein „Korrekturverfahren“ unter Benutzung der Analysenergebnisse der Richtigkeitskontrollproben führte nur bei den Bestandteilen Glucose, Natrium, Harnstoff-N und Kreatinin zu einer Verbesserung der Streuung unter Vergleichsbedingungen.

Die Präzision von Tag zu Tag dieses Ringversuches entspricht etwa denen aus der Umfrage von STRAUMFJORD und COPELAND (11). Zusätzlich ermittelt wurde die Präzision in der Serie.

Als Faustregel läßt sich feststellen: Die Streuung von Tag zu Tag ist etwa doppelt so groß wie die Streuung in der Serie und die Streuung unter Vergleichsbedingungen ist etwa doppelt so groß wie die Streuung von Tag zu Tag.

Folgerungen

1. Bei der Durchführung dieses Minimalprogrammes in der Qualitätskontrolle sind keine im Kontrollsystem begründeten Mängel bekannt geworden. Das System erscheint für die allgemeine Einführung geeignet.
2. Als vorgegebene Kontrollgrenzen können bei der Einführung einer normierten Qualitätskontrolle zunächst die dreifachen mittleren Präzisionen von Tag zu Tag ($\bar{s}_{i,1}$) dieses Ringversuches benutzt werden.
3. Ein Methodenvergleich unter Benutzung der statistischen Kenngrößen dieses Ringversuches ist bei den meisten Bestandteilen wegen der durch die Vielzahl der

Tab. 13
Ergebnisse für Serum — Eisen

Serum — Eisen [µg/100 ml]	Wootton 1954	Tonks 1960	Straum- fjord Copeland 1964	Deutsche Gesellschaft für Klin. Chem. 1. Periode 2. Periode
\bar{x}				87,3 (87,0) 78,6 (81,2)
Präzision unter Vergleichsbedingungen				
$\bar{s}_{i,1}$				6,9 (8,6) 7,2 (4,8)
V%				7,9 8,3
N_1				13 14
Präzision von Tag zu Tag				
$\bar{s}_{i,1}$				4,3 4,0
$s(\bar{s}_{i,1})$				2,0 1,9
$V_{\bar{s}_1}\%$				5,0 4,6
N_1				13 14
Normalbereich				
s		28		
V%		27		
Präzision in der Serie				
$\bar{s}_{i,2}$				2,3 2,5
$s(\bar{s}_{i,2})$				0,9 1,1
$V_{\bar{s}_2}\%$				2,6 2,9
N_2				

benutzten Methoden kleinen Teilkollektive nicht möglich. Zur Gewinnung größerer statistisch auswertbarer Kollektive wurde ein gemeinsamer Ringversuch mit den klinisch-chemischen Gesellschaften in den Niederlanden, Österreich und der Schweiz geplant.

4. Während sich die Präzision von Tag zu Tag unter der Qualitätskontrolle in den einzelnen Laboratorien von Jahr zu Jahr verbesserte, ist die Streuung unter Vergleichsbedingungen ($\bar{s}_{i,1}$) noch so groß, daß man die Ergebnisse aus verschiedenen Laboratorien, die z. B. in Publikationen mitgeteilt werden, nicht ohne weiteres vergleichen kann. Zwar wird sie sich im Laufe der Jahre noch verbessern (80). Aber unabhängig davon wird man sich in den kommenden Jahren in entsprechend angelegten Versuchen eingehend mit den Ursachen der systematischen Fehler zwischen den Laboratorien befassen müssen.

5. Bei der großen Streuung unter Vergleichsbedingungen ist es nicht zulässig, die Normalwerte für die Beurteilung der Analysenergebnisse unüberprüft aus der Literatur zu übernehmen. Sie bedürfen der Überprüfung in dem sie anwendenden Laboratorium an hinreichend großen Stichproben.

Der Firma DADE Reagents Ltd., Miami, USA, und ihren europäischen Repräsentanten, Frau M. Merz in Bern und der Firma ASID-Institut in München danken wir für ihre Hilfe.

Vom Max-Planck-Institut für Psychiatrie hat uns Herr Dr. Hansert, Leiter der Biometrischen Abteilung, bei der statistischen Auswertung beraten. Frau Kreis schrieb die Computerprogramme und überwachte die Datenerfassung und -verarbeitung. Frau Möller erledigte die Sekretariatsarbeiten mit großer Gewissenhaftigkeit und Umsicht. Allen danken wir für ihre wertvolle Mitarbeit.

Literatur

1. BÜTTNER, H., Qualitätskontrolle im klinisch-chemischen Laboratorium, in Automatisierung des klinischen Laboratoriums S. 258, Hrsg. G. Griesser und G. Wagner, F. K. Schattauer Verlag, Stuttgart—New York (1968). — 2. BÜTTNER, H. und D. STAMM, diese Z. 4, 303 (1966). — 3. Quality Control Manual. Revised Edition Chicago: Commission on Continuing Education, Council on Clinical Chemistry, American Society of Clinical Pathologists, 1967. — 4. COPELAND, B. E., Z. analyt. Chem. 243, 754 (1968). — 5. BÜTTNER, H., diese Z. 5, 41 (1967). — 6. BELK, W. P. und F. W. SUNDERMANN, Amer. J. Clin. Path. 17, 853 (1947). — 7. WOOTTON, I. D. P., Clin. Chem. New York 2, 296 (1956). — 8. TONKS, D. B., Clin. Chem. New York 9, 217 (1963). — 9. WHITBY, L. G., F. L. MITCHELL und D. W. MOSS, Adv. Clin. Chem. 10, 65 (1967). — 10. YODEN, W. J., Statistical Techniques for Collaborative Tests, The Association of Official Analytical Chemists, Washington (1967). — 11. STRAUMFJORD, J. V. und B. E. COPELAND, Amer. J. Clin. Path. 44, 252 (1965). — 12. TONKS, D. B., Z. analyt. Chem. 243, 760 (1968). — 13. TONKS, D. B., Canad. J. Med. Technol. 30, 38 (1968). — 14. GOWENLOCK, A. H. und P. M. G. BROUGHTON, Z. analyt. Chem. 243, 774 (1968). — 15. BÜTTNER, H., Mikroliteranalysen, in Hdbch der Kinderheilkunde, Bd. 2, Teil 1, Hrsg.: H. Opitz und F. Schmidt, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1966). — 16. WEICHSELBAUM, T. E., Amer. J. Clin. Path. 7, 40 (1946). — 17. REINHOLD, J. G., Stand. Meth. Clin. Chem. 1, 88 (1953). — 18. ARCHIBALD, R. M., Stand. Meth. Clin. Chem. 2, 91 (1958). — 19. PHILLIPS, R. A., D. D. VAN SLYKE, P. B. HAMILTON, V. P. DOLE, K. EMERSON und R. M. ARCHIBALD, J. biol. Chemistry 183, 305 (1950). — 20. REISER, M., Dtsch. med. Wschr. 73, 532 (1948). — 21. REISS, E., Erg. inn. Med. 10, 531 (1913). — 22. LOEWE, F., Optische Messungen des Chemikers und Mediziners, 5. Aufl., Th. Steinkopf, Dresden, Leipzig (1949). — 23. DOERR, P. und D. STAMM, diese Z. 6, 304 (1968). — 24. HOFFMANN, W. S., J. biol. Chemistry 120, 51 (1937). — 25. Technicon, Autoanalyzer Vorschrift N—2b. — 26. HAGEDORN, H. C. und B. N. JENSEN, Biochem. Z. 135, 46 (1923). — 27. FRANK, H. und E. KIRBERGER, Biochem. Z. 320, 359 (1950). — 28. TELLER, J. D., 130th Meeting Amer. chem. Soc. 1956, S. 69C. — 29. HULTMAN, E., Nature 183, 108 (1959). — 30. ZENDER, R., Clin. chim. Acta Amsterdam 8, 351 (1963). — 31. HYVÄRINEN, A. und E. A. NIKKILÄ, Clin. chim. Acta Amsterdam 7, 140 (1962). — 32. LEYBOLD, K., diese Z. 6, 51 (1968). — 33. SCHMIDT, F.-H., Klin. Wschr. 39, 1244 (1961). — 34. HERRMANN, R. und C. TH. ALKEMADE, Flammenphotometrie, 2. Aufl., Springer Berlin—Göttingen—Heidelberg (1960). — 35. Technicon Autoanalyzer Vorschrift N-20b. — 36. Eppendorf-Handbuch, Eppendorf-Gerätebau, Netheler & Hinz GmbH., Hamburg. — 37. CARL ZESS, Gebrauchsanleitung Flammenphotometrie, Pf. 5. — 38. WILLIS, J. B., Spektrochim. Acta 16, 551 (1960). — 39. WILLIS, J. B., Spectrochim. Acta 16, 259 (1960). — 40. WILLIS, J. B., Analyt. Chem. 33, 556 (1961). — 41. WEBSTER, W., Amer. J. clin. Path. 37, 330 (1962). — 42. GOLDSTEIN, D. und C. STACKMAYER, Analyt. chim. Acta 19, 437 (1958). — 43. DUNSBAUGH, F., Clin. chim. Acta Amsterdam 8, 481 (1963). — 44. E. Merck AG., Medizinisch-chemische Untersuchungsmethoden, 10. Aufl., S. 52, Verlag Chemie (Weinheim), 1962. — 45. Technicon Autoanalyzer Vorschrift N—31P. — 46. LANG, K., Biochem. Z. 290, 289 (1937). — 47. SCHALES, O. und S. SCHALES, J. biol. Chemistry 140, 879 (1941). — 48. SELIGSON, D., G. J. MCCORMICK und K. SLEEMAN, Clin. Chem. New York 4, 159 (1958). — 49. COTLOVE, E., Stand. Meth. Clin. Chem. 3, 81 (1961). — 50. ZOLL, D. M., D. FISHER und M. O. GARNER, Analyt. Chem. 28, 1665 (1956). — 51. Technicon Autoanalyzer Vorschrift N—5b. — 52. GOMORI, G., J. Laborat. Clin. Med. S. Louis 27, 955 (1942). — 53. POWER, M. H., Stand. Meth. Clin. Chem. 1, 84 (1953). — 54. BÜTTNER, H., persönliche Mitteilung. — 55. MÜLLER, E., Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 237, 35 (1935). — 56. FISKE, C. H. und Y. SUBBAROW, J. biol. Chemistry 66, 375 (1925). — 57. RAABE, S., Recueil Trav. chim. Pays-Bas 74, 652 (1955). — 58. RICHTERICH, R., Klinische Chemie, Theorie und Praxis, 2. Aufl., S. 307, Akadem. Verlagsgesellschaft Frankfurt/M. (1968). — 59. DRYER, R. L. und J. L. ROUTH, Stand. Meth. Clin. Chem. 4, 191 (1963). — 60. BÜTTNER, T. und L. LICHTENSTEIN, J. biol. Chemistry 86, 671 (1930). — 61. BELL, R. D. und E. A. DOIXY, J. biol. Chemistry 44, 55 (1920). — 62. FAWCETT, J. H. und J. E. SCOTT, J. Clin. Path. London 13, 156 (1960). — 63. WILCOX, A. A., W. E. CARROLL, R. E. STERLING, H. A. DAVIS und A. G. WARE, Clin. Chem. New York 12, 151 (1966). — 64. MARSCH, W., H. B. FRUGERMUT und E. KIRSCH, Amer. J. clin. Path. 28, 681 (1957). — 65. Technicon Autoanalyzer Vorschrift M 120 Z. — 66. SKEGGS, L. T., Amer. J. clin. Path. 28, 311 (1957). — 67. KOWARSKI, zit. n. L. HALLMANN, Klinische Chemie und Mikroskopie, 6. Aufl., S. 510, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1952). — 68. JAFFÉ, M., Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 10, 391 (1886). — 69. KINGSLEY, G. R. und R. R. SCHAFFERT, Stand. Meth. Clin. Chem. 1, 55 (1953). — 70. FOLIN, O. und H. WU, J. biol. Chemistry 38, 98 (1919). — 71. POPPER, H., E. MANDEL und H. MEYER, Biochem. Z. 291, 354 (1937). — 72. VAN PILSUM, J. F., und M. BOVIS, Clin. Chem. 3, New York 90 (1957). — 73. Technicon Autoanalyzer Vorschrift, N—11b. — 74. SCHADE, A. L., J. OYAMA, R. W. REINHART und J. R. MILLER, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 87, 443 (1954). — 75. ZAK, B. und N. RESSLER, Analyt. Chem. 28, 1158 (1956). — 76. HOEFLMAYER, J. und R. FRIED, Med. Klin. 61, 1820 (1966). — 77. Methode des Kantonspitals Zürich, Dr. Rosenmund. — 78. DEGGAU, E., F. KRÖHNKE, K. E. SCHNALKE, H. J. STAUDINGER und W. WEIS, diese Z. 3, 102 (1965). — 79. STAMM, D., H. J. STAUDINGER und W. WEIS, diese Z. 4, 222 (1966). — 80. ELDJARN, L., Z. analyt. Chem. 243, 766 (1968).

Priv.-Doz. Dr. D. Stamm
Abteilung für Klinische Chemie
Max-Planck-Institut für Psychiatrie
8000 München 23
Kraepelinstr. 10